症例報告

血漿交換を行うも救命しえず剖検に至った 血栓性血小板減少性紫斑病の1例

松永 愛子¹ 中村 敬志¹ 井上 秀樹¹ 嶋崎 明子¹
 永 芳 友¹ 富永 亜希¹ 三浦 玲¹ 中川 輝政¹
 柿 添 豊¹ 関 健 博² 桑原 孝成¹ 安達 政隆¹
 竹屋 裕斗³ 菰原 義弘³ 江田 幸政¹ 向山 政志¹

¹熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学 ²公立玉名中央病院腎臓内科

³熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学

キーワード：血栓性血小板減少性紫斑病，血漿交換，ADAMTS13，PLASMIC スコア

〈要旨〉

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は緊急に治療を必要とする致死性疾患である。TTP の診断基準は ADAMTS13 活性 10% 未満が必須であるが、結果が判明するまでに時間を要するため、病状によっては結果を待たずに治療を開始する必要がある。今回、後天性 TTP に対し速やかに血漿交換を行うも急激な経過をたどり死亡した1例を経験したため報告する。症例は47歳の男性。感冒症状出現から約1週間後に Cr 3.37 mg/dL と高度の腎機能低下とともに、血小板減少、破碎赤血球を認めた。TTP を強く疑い、第2病日に血漿交換を施行するも意識障害が出現、ステロイドパルス療法を行った。第3病日の血漿交換開始直後に心停止となり、心肺蘇生を行うも死亡した。剖検では心筋の心外膜側および細小血管内に多発血栓と周囲の出血を認めた。原因不明の急性腎不全や血小板減少の際は常に TTP の可能性を考え、可及的早期に集学的治療を行う必要がある。

An autopsy case of fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura with a rapidly fatal course that responded poorly to plasma exchange therapy

Aiko Matsunaga¹, Keishi Nakamura¹, Hideki Inoue¹, Akiko Shimasaki¹, Yu Nagayoshi¹, Aki Tominaga¹, Rei Miura¹, Terumasa Nakagawa¹, Yutaka Kakizoe¹, Takehiro Ko², Takashige Kuwabara¹, Masataka Adachi¹, Hiroto Takeya³, Yoshihiro Komohara³, Yukimasa Kohda¹, Masashi Mukoyama¹

¹Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences; ²Department of Nephrology, Tamana Central Hospital; ³Department of Cell Pathology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, ADAMTS13, PLASMIC score

〈Abstract〉

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a highly lethal disease requiring urgent intervention. The diagnostic criteria for TTP include a reduction in ADAMTS13 activity to below 10%. However, because it takes time to obtain data regarding ADAMTS13 activity, in some cases treatment should be started before such test results are available. Herein, we report a fulminant case of acquired TTP, which rapidly deteriorated, resulting in death, even though plasma exchange was performed immediately. The patient was a 46-year-old male. Approximately one week after the onset of flu-like symptoms, he showed an acute deterioration of his renal function (a serum creatinine level of 3.37 mg/dL), together with thrombocytopenia and the appearance of schistocytes in his peripheral blood, which made a diagnosis of TTP highly likely. On day 2, plasma exchange therapy was initiated, but the patient responded poorly to this treatment. He then developed a disturbance of consciousness, which

松永 愛子 熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学 〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

Aiko Matsunaga Tel: 096-373-5164 Fax: 096-366-8458 E-mail: mtngaiko@gmail.com

〔受付日：2021年3月23日，受理日：2021年11月24日〕

required steroid pulse therapy and daily plasma exchange therapy. On day 3, immediately after plasma exchange was started, the patient suddenly exhibited respiratory failure and bradycardia, leading to cardiac arrest, and he died despite cardiopulmonary resuscitation being attempted. On autopsy, multiple petechiae and microthrombi were macroscopically and microscopically observed in small blood vessels in various organs, including the heart and kidneys. Although plasma exchange and steroids are still the most effective therapies for TTP, it is important to be aware that some cases are refractory to these treatments. It is also important to always consider the possibility of TTP in cases of acute kidney injury with thrombocytopenia and to promptly start plasma exchange and steroids, even before confirming the diagnosis, especially for high-risk patients and those that deteriorate rapidly.

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は緊急に治療を必要とする致死疾患である。TTP の診断基準は a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) 活性が 10% 未満に低下していることであるが¹⁾, ADAMTS13 活性の検査結果が判明するまでには時間を要するため, 病状によってはその結果を待たずに治療を開始する必要がある。後天性 TTP では血漿交換が著効するとされているが, 血漿交換を施行しても致死率は 15~20% 程度と救命が困難な場合も多い^{1,2)}。より適切な治療を行うためにも, 死亡に関連する危険因子の解明が不可欠であるが, いまだ十分には明らかにはなっていない。今回, 後天性 TTP に対し速やかに血漿交換を行ったが, 急激な経過をたどり死亡した 1 例を経験した。今後, 症例の蓄積が望まれると考え報告する。

I. 症 例

症例: 47 歳の男性。

主訴: 肉眼的血尿, 高度腎機能低下。

既往歴: 高血圧症 (健診で指摘されるもとくに加療せず)。

家族歴: 特記すべき事項なし。

生活歴: 喫煙 20 本×30 年, 機会飲酒。

アレルギー歴: とくになし。

内服: 定期内服薬はなし。非ピリン系感冒剤顆粒 3 g/日, メフェナム酸 250 mg 2 T/日, アセトアミノフェン 200 mg 2 T/日。

現病歴: これまで検尿異常や腎機能低下を指摘されたことはなかった。約 1 週間前から 38.0~39.5℃ の発熱があり, 4 日前に近医を受診した。呼吸器症状, 消化器症状は認めなかったが, 炎症反応上昇を認めたため, 感冒薬と解熱鎮痛薬が処方された。その後速やか

に解熱したものの食事摂取量が減少し, 一時的な下痢と肉眼的血尿も認めたため, 前医泌尿器科を受診した。その際, 血清クレアチニン 3.37 mg/dL と高度の腎機能低下を認めたため, 同日, 精査・加療目的に当科緊急入院となった。

入院時現症: 意識 JCS I-1。身長 161 cm, 体重 77.7 kg (1 週間で -8 kg), BMI 30.0 kg/m²。体温 36.7℃。血圧 143/99 mmHg。脈拍 60/分, 整。SpO₂ 99% (室内気)。顔面: 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜は黄染している。胸部: 肺音左右差なし, 肺雑音なし, 心雑音なし。腹部: 平坦・軟, 圧痛なし。四肢: 両下腿浮腫なし。皮膚: 背部に一部紫斑を認める。

入院時検査所見: 入院時検査所見: 血液データ値を表に示す (表 1)。心電図は洞調律で, 脈拍 75 回/分, ST 変化はなかった。胸部 X 線では, 心胸比 54.3% で両肺野に異常陰影は認めず, 肺うっ血や胸水貯留もなかった。腹部単純 CT において肺野に明らかな異常所見はないが, 両腎の軽度腫大と腎周囲の脂肪組織濃度上昇を認めた。

入院後経過: 入院時, 血清クレアチニン 3.71 mg/dL と高度の腎機能低下を認めた。著明な血小板減少 (3,000 /μL) があり, 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC), 重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) などの感染症を疑った。SFTS ウイルスや日本紅斑熱など各種ウイルス感染症のマーカーは陰性で, 感染症は否定的と考えた。FDP, D-dimer の上昇があるものの PT や APTT の延長はなく, さらに Bil や LDH の上昇を認めることから溶血の可能性が高いと考え, TMA を最も疑った。しかし, 入院当日の検体では破碎赤血球を認めず, DIC の可能性が否定できず, 輸液などで慎重に経過を観察した。それから数時間経過後の第 2 病日の採血で破碎赤血球を認め, TMA と診断した。入院前に一度下痢のエピソードがあるものの, すぐに自然軽快し, 血便はなかったことから, 志賀毒素産生性腸管出血性

表 1 入院時検査所見

<尿検査>		<生化学>		<動脈血液ガス> (room air)	
pH	5.5	TP	6.8 g/dL	pH	7.425
比重	1.028	Alb	3.7 g/dL	PCO ₂	31.7 mmHg
糖	1+	Na	132 mmol/L	PO ₂	87.6 mmHg
蛋白	3+	K	3.8 mmol/L	HCO ₃ ⁻	20.3 mmol/L
潜血	3+	Cl	98 mmol/L	BE	-2.8 mmol/L
白血球	1-4 /HPF	Ca	8.4 mg/dL	LAC	1.35 mmol/L
赤血球	>100 /HPF	P	5.5 mg/dL		
U-TP	8.33 g/gCr	UA	9.2 mg/dL		
<血算凝固>		BUN	52.3 mg/dL		
WBC	9,100 / μ L	Cre	3.71 mg/dL		
RBC	493万/ μ L	eGFR	15 mL/min/1.73m ²		
Hb	15.8 g/dL	T-Bil	2.9 mg/dL		
Hct	42.4%	D-Bil	0.6 mg/dL		
Plt	0.3万/ μ L	AST	67 U/L		
MCV	86 fL	ALT	42 U/L		
Ret	1.22%	LDH	2,418 U/L		
PT-INR	0.97	γ -GTP	88 U/L		
APTT	25.3秒	ALP	269 U/L		
FDP	37.3 μ g/mL	CK	197 U/L		
D-dimer	14.4 μ g/mL	CRP	5.63 mg/dL		
PIC	8.36 μ g/mL	Glu	107 mg/dL		
TAT	72.3 ng/mL	HbA1c	5.4%		
破碎赤血球	(+)				
<免疫内分泌>					
プロカルシトニン	0.58 ng/mL	直接 Coombs 試験	(-)		
BNP	32 pg/mL	抗 CLB2GP1 抗体	<1.3 U/mL		
IgG	1,171 mg/dL	抗カルジオリピン IgG	<8 U/mL		
IgA	414 mg/dL	ループスアンチコアグラント	1.1		
IgM	87 mg/dL	ADAMTS13 活性	<0.5%		
C3	146 mg/dL	ADAMTS13 インヒビター	5.4 BU/mL		
C4	34 mg/dL	抗セントロメア抗体	0.1 U/mL		
CH50	>63 U/mL	抗 Jo-1 抗体	<0.1 U/mL		
RF	5 IU/mL	抗 Scl-70 抗体	<0.1 U/mL		
ANA	(-)	抗 dsDNA 抗体	1.5 IU/mL		
MPO-ANCA	<0.5 IU/mL	抗 ssDNA 抗体	3 AU/mL		
PR3-ANCA	<0.5 IU/mL	<感染>			
抗 GBM 抗体	<0.5 EU	HBs 抗原	(-)		
フェリチン	836 ng/mL	HBs 抗体	(-)		
s-IL2R	828 U/mL	HCV 抗体	(-)		
TSH	1.56 μ IU/mL	尿中肺炎球菌抗原	(-)		
T3	1.84 pg/mL	インフルエンザ抗原	(-)		
T4	0.97 ng/dL	SFTS ウイルス (RT-PCR)	(-)		
トロポニン T	0.275 ng/mL	日本紅斑熱 (PCR)	(-)		
ハプトグロビン	7 mg/dL	つつが虫リケッチア (PCR)	(-)		
レニン活性	1.1 pg/mL/hr	大腸菌 O-157LPS 抗体	(-)		
アルドステロン	232 pg/mL/hr				
vWF 活性	167%				
vWF 抗原	228%				

大腸菌関連溶血性尿毒症 (shiga toxin-producing *escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome: STEC-HUS) は否定的と考えた。臨床経過や検査所見から、明らかな二次性 TMA の原因はなく、TTP もしくは非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: atypical HUS) を疑い、ただちに血漿交換を施行した。入院後、無尿の状態だったため電解質バランスが崩れる可能性を考え、血漿交換回路と血液透析回路を直列に接続し、血漿交換 (OP-08W [旭化成メディカル社製]、置換液 FFP [1.5 PV]) と血液透析 (FB-210U eco [セルローストリアセテート, ニプロ社製, 血流量 150 mL/min, 透析液量 500 mL/min], ナファモスタットメシル酸) を施行した。血漿交換終了後から、脈拍 110~120/分の洞性頻脈を認めた。12 誘導心電図で ST 上昇を認め、心筋トロポニン T (cardiac troponin T: cTnT) 1.018 ng/mL (入院時は 0.257 ng/mL) と上昇していた。循環器内科に相談し、微小血栓などによる何らかの心筋障害があることが予想されたが、全身状態や出血傾向にあることからカテーテル治療の適応はないと判断した。水溶性プレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を行ったが、血漿交換終了 3 時間後から JCS I-3 程度まで意識レベルが低下した。頭部 CT では頭蓋内病変を認めず、低血糖や電解質異常もなかったため、原疾患の増悪による意識障害と考えた。治療強化のため、メチルプレドニゾロン 1,000 mg を投与し、連日の血漿交換を行う方針とした。

第 3 病日の朝は明らかなバイタルの変化はなく、予定通り血漿交換を開始した。しかし、血漿交換開始 15 分で呼吸状態が急激に悪化し、ほぼ同時に脈拍 40/分の徐脈を呈した。マスク換気を行いながらすぐに血漿交換を終了したが、心停止となり心肺蘇生を行った。血漿交換開始時に採取した検体で cTnT 4.35 ng/mL と高値を認めたため、再度循環器内科に相談したが、全身状態の悪化に伴う血流不良が疑われ、カテーテル治療や経皮的な心肺補助法の適応はなかった。心肺蘇生を継続するも反応はなく、死亡を確認した。家族から病理解剖の承諾を得たため、同日午後から病理解剖を行った。

病理解剖所見では、各種臓器に細小血管内血栓、出血を認めた。とくに、心臓では肉眼所見で心筋の心外膜側に点状出血を散見し、光学顕微鏡所見では細小血管内に血栓が認められ、その周囲に出血を認めた (図 1)。また、腎臓も全体に腫大し、肉眼的、顕微鏡的に広汎にわたる出血所見を認めた (図 1)。糸球体は比較的軽微な所見にとどまり、一部に分節性にメサンギウム基質の増加を認めるのみであるが、巣状分節性

に糸球体毛細血管内の血栓形成を認めた。電顕では内皮細胞が全般に腫大して基底膜から剥離した所見を示し、細動脈でも内皮下腔の浮腫を認め、TMA の所見に矛盾しない像を示した (図 2)。血管系では、細動脈~小葉間動脈レベルで内皮下腔の浮腫性変化が目立ち、血栓形成を認めた。同様に、心臓、腎臓以外でも肝臓、脾臓、副腎の細小血管内に血栓を認めた。これらの病理所見を踏まえ、死亡直前に徐脈を呈したこととあわせて、死因は TTP に伴う心臓の細小血管内への多発血栓による心筋障害と考えられた。

II. 考 察

TMA は血小板減少、微小血管性溶血性貧血および臓器障害を呈する臨床病理学的な症候群であり、全身の微小血管に血小板を中心とした血栓が形成されることで発症する¹⁾。その代表的な疾患として、ADAMTS13 活性が著減する TTP や志賀毒素による STEC-HUS、補体制御異常により発症する aHUS があげられるが、その他にも薬剤や膠原病、妊娠、移植、悪性腫瘍など、TMA の原因・病態は多岐にわたる。治療方針の決定にあたりその正確な診断が極めて重要である一方で、臨床診断や病態の把握が困難な場合も多い。TMA は無治療では予後不良であり、TTP においては進行性腎不全、精神神経障害、虚血性心疾患へ進展し、死亡率は 90% と報告されている²⁾。しかも早期死亡率が高く、英国 TTP レジストリーの報告では、死亡例の約半数は受診後 24 時間以内であった³⁾。そのため、早期の適切な対応が不可欠であり、少なくとも血小板減少と溶血性貧血の 2 症状があれば TTP を疑い、速やかに血漿交換療法を行う必要がある。しかし、ADAMTS13 活性や ADAMTS13 インヒビターの測定には時間を要し、早期の血漿交換に踏み切ることが難しい場合がある。本症例も入院時から TMA を疑ったが、入院時検査で破碎赤血球を認めず、入院当日は血漿交換の施行は行わなかった。

近年、TTP の早期診断、治療開始を目的とした PLASMIC スコアの有用性が報告されている^{4,5)}。PLASMIC スコアは TTP が疑われる患者において、ADAMTS13 活性の低下 (<10%) を予測するために作成されたスコアである。血小板減少 (< 30×10^9 /L)、溶血所見 (網赤血球 >2.5% またはハプトグロビン検出感度以下または間接ビリルビン >2.0 mg/dL)、活動性悪性腫瘍なし、臓器移植や幹細胞移植歴なし、MCV <90 fL、PT-INR <1.5、血清クレアチニン <2.0 mg/dL をそれぞれ 1 点として合計点数で判断し (表 2)、0~4 点は

図 1 心臓と腎臓の病理所見

a: 心筋の著しい肥大を認める. b: 心筋の心外膜側に点状出血が散見される (H-E 染色, $\times 100$). c: 心室の細小血管内に広汎に血栓および出血を認める (H-E 染色, $\times 100$). d・e: 腎臓は全体に腫大し, 皮髄境界は不明瞭であり, 広汎にわたって著しい出血を認める (e: Azan-Mallory 染色, $\times 100$). f: 糸球体血管内の血栓形成を認める (Azan-Mallory 染色, $\times 400$).

図 2 腎臓の病理組織所見

a: 光顕所見では, 一部の糸球体に分節性にメサンギウム基質の増加を認める (PAS 染色, $\times 400$). b: 電顕所見では, 内皮細胞が全般に腫大して基底膜から剥離し, free space を形成しており, さらに内皮細胞の小孔の消失を認める ($\times 5,000$). c~e: 細動脈では硝子様物質の滲み出し病変を認め, 内皮下腔の浮腫を認める (c: PAS 染色, d: PAM 染色, e: Azan-Mallory 染色, いずれも $\times 100$).

表 2 PLASMIC スコア

項目	点数
血小板数<3万/ μ L	1
溶血所見あり*	1
活動性の悪性腫瘍なし	1
臓器移植や幹細胞移植歴なし	1
MCV<90 fL	1
PT-INR<1.5	1
Cre<2.0 mg/dL	1

0~4点はlow risk群, 5点はintermediate risk群, 6~7点はhigh risk群.

*網状赤血球>2.5%またはハプトグロビン検出感度以下または間接ビリルビン>2.0 mg/dL

(文献4より引用改変)

low risk群, 5点はintermediate risk群, 6~7点はhigh risk群に分類される⁴⁾. PLASMIC スコアをTMA コホートに適応した場合, ADAMTS13 活性が10%未満だった症例の割合はlow risk群で0~4%, intermediate risk群で5~24%, high risk群で62~82%と, high risk群で明らかに多かったと報告されている⁴⁾. また, PLASMIC スコアのhigh risk群では感度90%, 特異度92%, 陽性的中率72%, 陰性的中率98%といずれも高く, high risk群では高率に二次性TMAを除外できていたとの報告もあり⁵⁾, PLASMIC スコアの有用性が示唆されている. 本症例は, 入院時の採血で破碎赤血球を認めず, DICの可能性が否定できないことから, 入院当日は輸液などの対症療法で経過をみた. しかし, 入院時の採血でPLASMIC スコアをつけるとクレアチニンを除く6項目を満たし, high risk群に分類される. PLASMIC スコアを使用した場合, 血漿交換をより早期から行うための一助となったかもしれない.

また, 一般的に後天性TTPであれば血漿交換が著効するとされ, 血漿交換の導入によりかつて90%以上であった死亡率は10~20%まで低下した²⁾. しかし, 本症例は比較的速やかに血漿交換を行ったにもかかわらず救命しえなかった. Brazeltonらは, 特発性TTPの患者68人で死亡した11人のうち10人が死亡直前に心イベントを起こし, 診断時のトロポニン高値は死亡と治療抵抗性の独立した予測因子であると述べている⁶⁾. 本症例も剖検の結果, 肉眼的に心筋の心外膜側に点状出血を散見し, 顕微鏡的所見では心筋の細小血管内に血栓を認め, その周囲に出血所見を認めた. TTPに伴う心筋出血と考えられ, 今回の死亡に大きく関与したと思われる. 一方, ADAMTS13 インヒビター2.0 BU/mL以上では有意に生存率が低下すると

の報告もある⁷⁾. 本症例はトロポニン高値とADAMTS13 インヒビター異常高値のいずれも認めており, TTPの中でもとくに重症であったため治療抵抗性を示し, 救命に至らなかったと考えられた. 以上から, TTPが疑われる症例でトロポニンの上昇やADAMTS13 インヒビターの異常高値を認める場合は, TTPの最重症例と考え, ただちに血漿交換を開始する必要があるだろう. さらに, このような症例に対し, 救命率を高めるべくステロイドパルス治療や免疫抑制剤投与を早期から行うなど, 血漿交換との併用療法を行うことの有用性に関しても, 今後検証を行っていく必要がある.

結 語

今回われわれは, 血漿交換を行うも救命しえなかった重症後天性TTPの1例を経験した. TMAは原因となる病態によって治療法が異なるため, できるだけ早く正確に病態を把握し, 適切な治療を始めることが重要である. また, PLASMIC スコアの利用が適切な治療選択の一助となる可能性があり, high risk群では躊躇うことなくただちに血漿交換を行う必要がある.

本報告の要旨は, 第65回日本透析医学会学術集会総会(2020年11月, WEB開催)にて発表した.

COI開示: 本症例報告に関連し, 開示すべきCOIはありません.

文献

- 1) Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347: 589-600.
- 2) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991; 325: 393-7.
- 3) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. Br J Haematol 2008; 142: 819-26.
- 4) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol 2017; 4: e157-64.
- 5) Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis

- and treatment. J Thromb Haemost 2018; 16: 164-9.
- 6) Brazelton J, Oster RA, McCleskey B, Fuller J, Adamski J, Marques MB. Increased troponin I is associated with fatal outcome in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher 2017; 32: 311-8.
- 7) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 115: 1500-11.